Aus dem Institut für Geschichte der Medizin der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Martin Müller

Diabetes mellitus
Texte zur Geschichte seiner Erkenntnis

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Joseph Czermak
Arzt aus Neumarkt (Oberbayern)

München 1940
Universitäts-Buchdruckerei Dr. C. Wolf & Sohn

Aus dem Institut für Geschichte der Medizin der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Martin Müller

Diabetes mellitus
Texte zur Geschichte seiner Erkenntnis

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Joseph Czermak
Arzt aus Neumarkt (Oberbayern)

München 1940
Universitäts-Buchdruckerei Dr. C. Wolf & Sohn

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Referent:
Prof. *Dr. Martin Müller*

Tag der mündlichen Prüfung:
15. April 1940

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Vorbemerkung

Wir werden nicht unrecht tun, wenn wir den Diabetes was seine lange und alte Geschichte betrifft, als Senior der Stoffwechselkrankheiten bezeichnen. Schon die alten ägyptischen Aerzte, wie es uns im Papyrus Ebers, der ältesten medizinischen Urkunde, überliefert wurde, weisen auf die Polyurie hin, womit sie wohl den Diabetes meinten.

Der Papyrus Ebers stammt annähernd aus der Zeit von 1500 v. Chr. Die Urkunde wurde 1000 Jahre vor Hippokrates geschrieben und enthält wie man glaubt die erste Erwähnung des Diabetes mellitus, da man in ihr Mittel angegeben findet, die einer allzu reichlichen Harnabsonderung entgegenwirken sollen.

Aretaeus von Kappadokien, ein Zeitgenosse von Galen, lebte vermutlich im zweiten Jahrhundert des christlichen Zeitalters und übte wenigstens eine Zeitlang seine Praxis in Kappadokien, einem Bergland in Kleinasien am Euphrat aus. Aretaeus berichtet uns genauestens über Diabetes, indem er in anschaulicher Weise die Schwere dieses Krankheitsbildes darstellt. Erwähnenswert sind seine Bemerkungen über den Namen der Krankeit; er beobachtete nämlich, daß das Wasser durch den Patienten hindurchgeht und folgert daraus, daß der Name vom griechischen διαβήτης d. h. ein Siphon, und von διαβαίνειν d. h. hindurchgehen abgeleitet ist.

Galen, griechischer Arzt im zweiten Jahrhundert n. Chr. in Rom erwähnt den Diabetes nur ganz kurz; er will in seiner Praxis zwei Fälle behandelt haben; er ist der Ansicht, der Diabetes sei eine Nierenschädigung.

Eine ganz klare Schilderung über den Diabetes gibt uns Paracelsus; setzen wir in seinem Bericht an Stelle von Salz Zucker ein, so bekommt seine Schilderung einen geradezu modernen Charakter.

Die erstmalige Beobachtung von Thomas Willis, daß der diabetische Urin süß ist „als ob er mit Zucker oder Honig durchsetzt wäre“ ließ den Diabetes mellitus vom Diabetes insipidus, einer auch durch Wasserentziehung nicht zu beeinflussenden reichlichen Wasserausscheidung durch die Nieren (Polyurie), die bedingt ist durch eine Erkrankung der Regio hypothalamica (Zentrum für Wasserregulation) jetzt scharf unterscheiden.

Matthew Dobson, Arzt in Liverpool, führte die Entdeckung von Willis noch weiter aus, indem er den Beweis erbrachte, daß der diabetische Urin Zucker enthalte und daß davon der süße Geschmack desselben herrühre.

Thomas Addison (1793—1860) gehörte der Edinburger Schule an und beschrieb 1855 in seinem Werk „Disease of the suprarenal capsulas“ die Bronzekrankheit; außerdem berichtet er noch von einer etwas ungewöhnlichen Komplikation bei Diabetes, die in Form eines Hautausschlages, Xanthoma diabeticorum, auftritt.

Ein ganz charakteristisches klinisches Symptom bei schweren Diabetesfällen in Verbindung mit dem diabetischen Coma ist der Lufthunger, wie er von Adolf Kußmaul geschildert wurde.

Oskar Minkowski (1888—1931), 1888 Kußmaul's Nachfolger auf der Universität Straßburg, von Mering und Naunyn (Prof. der med. Klinik in Königsberg) entdeckten 1889 an Hunden, denen sie die Pancreas exstirpiert hatten, daß die Tiere an einem tödlich verlaufenden Diabetes erkrankten. Diese Erkenntnis leistete einen wesentlichen Beitrag zur Erschließung des Studiums des Diabetes.

Eugene Lindsay Opie beschrieb als Lehrer in der pathologischen Abteilung an der John Hopkins Universität die hyaline Degeneration der Langerhans' Inseln in Fällen des Diabetes mellitus. Diese Entdeckung führte zur Erkenntnis, daß der Sitz der Störung bei Diabetes in den Lagerhans' Inseln zu suchen ist.

Von der Beziehung der chronischen interstitiellen Pancreatitis zu den Langerhans' Inseln und zu Diabetes mellitus.

Frederick Grant Banting wandte als Assistent in der Physiologie an der Universität von West-Ontario dem Problem der Estraktion des aktiven Prinzips der Langerhans' Inseln — des Sharpey — Schafer's hypothetischen Insulins seine ganze Aufmerksamkeit zu. Er verließ nun London, um in Toronto im Laboratorium von Prof. J. J. R. Macleod an

dem Problem zu arbeiten, wo er mit Charles H. Best, mit dem er im Mai 1921 seine Arbeit in Angriff nahm, zusammen traf. Ende des Jahres 1921 entdeckten sie das Insulin und führten es schon im folgenden Jahre in die Praxis ein. Das Vorhandensein von Insulin in der Pancreas wurde von Banting und Best am Ende der angestellten Experimente bewiesen.

TEXTE

Papyrus Ebers.[1])

Eine Medizin zu viel Urinausleerung*) zu vertreiben:

Rezept:

Kuchen	1/4
Weizenkorn	1/4
Frische Grütze	1/4
Grüne Bleierde (?)	1/32
Wasser, Honig	5/6

feucht stehen lassen, durchseihen, 4 Tage lang einnehmen.

Rezept:

Zweige (Aestchen) von der quadet-Pflanze	1/4
Trauben	1/8
Honig	1/4
Beere vom uan-Baum	1/32
Süßes Bier	1 1/6

kochen, durchseihen und 2 Tage einnehmen.

Rezept:

Sebesten	1/8
Weizenkorn	1/8
Grüne Bleierde (?)	1/32
Kuchen	1/32
Wasser	1/2

kochen, durchseihen und 2 Tage einnehmen.

Rezept:

Kuchen	1/8
Honig	1/32
Wasser	1/3

durchseihen und 1 Tag einnehmen.

*) Papyrus Ebers, von H. Joachim, Berlin 1890. S. 68.

Aretaeus der Kappadokier.[2])

Von dem Diabetes, oder der Harnruhr

Die sonst bei den Menschen nicht sehr gewöhnliche Harnruhr, kann als eine seltsame Erscheinung angesehen werden. Es zerfließen in dieser Krankheit Fleisch und Glieder, und verwandeln sich in Urin. Die Ursache davon aber ist, wie bei der Wassersucht feucht und kalt*).

Ihr Durchzug ist der gewöhnliche, nämlich durch die Nieren und Harnblase. Es hören die Kranken nicht auf, Urin zu lassen. Und er fließt, wegen Nachlassung dieser Teile, unaufhörlich. Diese Krankheit, welche einen langen Zeitraum zu ihrer Entwicklung erheischet, ist auch an sich selbst langwierig; wenn sie aber ihre Vollkommenheit erreicht hat, so macht sie dem Leben bald ein Ende. Denn Auszehrung macht schnelle Fortschritte und meistens folgt ihr, nachdem sie ein schmachvolles und mühseliges Leben mit unmäßigem Durste, durchgelebt haben, der Tod schnell auf dem Fuße nach. Die große Menge welche sie trinken, kann doch mit dem häufigen Urin nicht in Vergleichung kommen; denn es fließt dieser in der Menge, und man kann sie ebensowenig von beständigem Trinken als Urinlassen abhalten. Wenn sie aber diesem Verlangen zum Trinken, auch nur auf eine sehr kurze Zeit, Einhalt tun, so ist der Mund ohne Saft und der ganze Körper trocken. Es sind ihrer Empfindung nach die Eingeweide in Flammen, es überfällt sie Beängstigung und Unruhe, und

---

*) Durch diese ihrer Wirkung nach, feuchte und kalte Ursache versteht der Autor das, was der angeborenen Wärme**) entgegengesetzt ist, eine Schwäche nämlich der Lebensfunktionen, vermöge welcher der Nervensaft unwirksam, die Zirkulation schwach, und die Kochungen***) unvollkommen geschehen; woher schlechte und wäßrige Konsistenz des Geblüts, Schwäche der Gefäße, und die Regelmäßigkeit der Se- und Exkretionen in Unordnung geraten, und mit einem Worte die ganze Natur zu Boden sinkt. Dies ist die Kälte, von welcher so oft bei den Alten Meldung geschieht, der Schlüssel, vermöge dessen man in das Heiligtum ihrer geheimnisvollen Redensarten eindringen kann. Wenn nun alle diese Funktionen schwach sind, so ist es kein Wunder, wenn von einem wäßrigen Geblüte viele Feuchtigkeit abgesondert wird, welche sich um so mehr in den hie und da vorfindigen Höhlungen des Körpers sammelt, da die Gefäße, welche ebenfalls ihre Schwell- und einsaugende Kraft verloren haben, sie nicht resorbieren können.

**) Unter angeborener Wärme verstand Aretaeus die Funktionstüchtigkeit des Organismus hinsichtlich der Zirkulation, des Atems, der Gehirnarbeit, der Verdauung, der Absonderung des Nervensaftes, der übrigen Se- und Exkretionen.

***) Darunter ist die Verdauung zu verstehen. Der Saft, welcher von den Speisen geliefert wird, geht infolge der Schwäche der angeborenen Wärme ungekocht, unverdaut ins Blut über, wo er überall im Körper schädigend wirkt.

der Tod verweilet nicht lange; denn der Durst ist ebenso dringend, als wäre alles in Flammen. Was aber könnte dem immerwährenden Urinlassen Einhalt tun, als vielleicht eine, sogar den Schmerz überwältigende Schamhaftigkeit? Wenn sie nun dieses, auch nur auf eine kurze Zeit, über sich gewinnen, so schwellen die Lenden, das Scrotum und die Weichen; und wenn sie endlich nachgeben, so fließet der Urin häufig und die Geschwulst verschwindet. Denn das überflüssige Gewässer zieht sich nach der Harnblase.

Es ist dieses Uebel, wenn es seine größte Stärke erreicht hat, leicht zu erkennen. Wenn es aber noch unvollkommen und in seinem Beginnen ist, so ist der Mund ohne Saft, der Speichel weiß und schaumig, wie bei Dürstenden, obwohl noch kein Durst vorhanden ist. An den Hypochondriis empfinden sie eine Schwere; von der Gegend des Magens an, bis zur Harnblase haben sie eine Empfindung von Hitze oder Kälte, und wird gleichsam der Weg von einem dieser Eingeweiden zum anderen hiedurch fühlbar gemacht. Doch geht etwas mehr Urin als gewöhnlich. Sie haben zwar auch Durst; doch ist dieser noch nicht groß. Wenn das Uebel aber zunimmt, so ergreifet die Eingeweide eine zwar geringe, doch beißende Hitze. Es wird die Gegend des Magens runzlig, die Adern sichtbar groß, und der ganze Körper ausgezehrt, da bereits auch der Urin an Menge, und der Durst zugenommen haben. Und wenn endlich die vorerwähnte Empfindung bis an die Spitze der Harnröhre gelanget, so lassen sie auch sogleich den Urin. Es scheint mir auch diese Krankheit ihren Namen von Diabetes, einem Schlauche, entlehnt zu haben, da nämlich das Flüssige in dem Körper nicht standhält, sondern dieser nur als eine Leitröhre zu ihrem Durchzuge dienet. Sie dauern zwar einige, doch nicht gar lange Zeit aus; teils weil sie sich vermög immerwährend dem Urinlassen abmatten, teils auch, weil der Körper sehr ausgezehrt wird. Denn es wird von dem Getränke nicht gar vieles zur Nahrung des Körpers verwendet, da andererseits durch den Urin unmerkliche Teile des Körpers zu Tausenden mit fort geschleppt werden.

Zuweilen hat die Ursache rascher Krankheiten in dieses Uebel ausgearbeitet; oder es ist bei Ausleerung der kritischen Materie, ein Teil derselben in dem Körper verborgen geblieben, und hat durch ihre bösartige Eigenschaft diese Krankheit verursacht. Es ist auch nicht unwahrscheinlich, daß einige Gifte, jene hauptsächlich, deren Kraft besonders auf die den Urin absondernden Werkzeuge wirkt, zu dieser Krankheit Anlaß geben könne. Wenn endlich jemand von der Schlange, Dipsas genannt, gebissen wird, so erfolgt auf die Wunde eine ebensolche Krankheit; denn wenn dieses kriechende Tier jemanden beißet, so äußert sich ein unmäßiger Durst, weswegen sie häufig

trinken, doch bei weitem nicht so viel als ihren Durst zu löschen erforderlich ist; denn es kann dieser nicht eher befriedigt werden als bis der Bauch zum Zerplatzen voll ist. Wenn also die Spannung desselben schmerzhaft und beschwerlich wird, so halten sie auf eine kurze Zeit mit dem Trinken ein; die anhaltende Plage des Durstes aber bringt sie bald wieder dazu ebenso häufig als zuvor zu trinken; und so wechseln diese Uebel; denn es bietet eines dem anderen die Hand; doch lassen auch unter diesen einige keinen Urin, und es ist, da der übermäßige Drang keinen anderen Ausweg fand, nicht selten geschehen, daß sie sowohl wegen Unersättlichkeit des Durstes, als der überaus großen Menge des Flüssigen, und der äußersten Anspannung des Bauches auf einmal zerplatzt sind.

S. Aretaeus des Kappadokiers, von den Ursachen und Kennzeichen rascher und langwieriger Krankheiten übersetzt von F. O. Dewez, Wien 1790. 2. Buch. Kap. 2.

Galen.[3])

Wenn dieser unverdaute Stoff schnell hindurchgeht, so heißt das Leiden bei manchen Leuten Hydrops, andere nennen Diabetes, ein Aelterer nannte es Harnruhr; über die Namengebung soll anderswo abgehandelt werden; ein derartiges Leiden ist wie eine Nekrose im geschädigten Gedärm um den Magen; und zwar beide Funktionen, nämlich die Funktion zu verändern wie die Funktion ihn zurückzuhalten; diese Beschaffenheit aber ist von allen Harnbeschaffenheiten die schlimmste.

De crisibus Kap. 12. (Kühn, IX 597)

Wenn er aber schnell hindurchgeht, so kommt es zum sogenannten Diabetes; dieser aber ist von den genannten Harnarten der schlimmste; er ist dabei weiß und dünn wie Wasser.

De urinis. Kap. 8. (Kühn, XIX 627).

Paracelsus.[4])

Tartarus ist eine Krankheit lephanteus*) et lapillosus**), welche die Wirksamkeit und die Stärke der Natur hemmt. Man unterscheidet

*) Lephanteus ist ein bolus, das ist ein Mittelding zwischen Schlamm und Stein (die moderne Medizin versteht unter bolus weißen Ton).

**) Tartarus ist der Natur nach auch ein Mineralstein.

zwei Arten von Tartarus, den wie ein Frostreif aussehenden und den wie ein Edelstein glänzenden Tartarus. Der Tartarus ist lokalisiert im Magen, Leber, Nieren, Milz, Lunge, Blase, Kopf, Gelenken, Bandapparat und allen Höhlen, Poren, Venen und allen Markteilen.

Diabetes.

Das diabetische Leiden besteht im Vorhandensein eines trockenen Salzes*), aus dem Harn und der Nierensubstanz; dieses Salz wird vom Harn nach der Mitte der Hauptteile zu herabgeschwemmt; es bleibt festliegend bis zum Lebensende.

Symptome: Dauernder Durst, Schmerzen im Rückgrat, welche meist im Nacken beginnen, Schwellungen an beiden Beinen, reichliche Urinabsonderung, gelb und stark rötlich, schneller Puls, Schmerzen in den Oberschenkeln bzw. Hüften. Die Behandlung erfolgt durch Mittel.

Die Behandlung des Diabetes durch Mittel richtet sich gegen das Salz und nicht gegen die Nieren.

Die diabetische Erkrankung usw. Der Urin hat also salpetrige Eigenschaften. Daher muß man ihn ansehen, sonst ist nichts gesagt, was ich anführe, soll beachtet werden: man muß nämlich wissen, was Urin ist und woher er kommt. Also Urin wird abgesondert und zerteiltes Salz, d. i. „was da eckicht ist wie Salpeter", zerteilter Alaun aus dem Urin und „ist salpeter". Und genau, wie aus abgesondertem Urin und „der büchsenmeister seut salpeter", so geschieht es auch im Körper, wenn nun das Salz des Harn zu den Nieren kommt, „henkt es sich an" wie tartarus in einem Gefäß und der eben erwähnte zerteilte Alaun, dessen Geist zu den Nieren wandert, „schleuft hinein" und macht am Tage die Nieren „durstig". Denn der Durst kommt stets vom Salz, so „macht" also dieses Salz die Nieren „versalzen". Jene Abschnitte aber, welche feucht haben müssen, ziehen durch ihre Anziehungskraft Feuchtigkeit an, und dieses Feuchtigkeitsansichziehen geschieht infolge des Salzes, und sobald sie die Feuchtigkeit haben, geben sie sich zufrieden. In den Nieren jedoch sucht dieser zerteilte Alaun, von dem oben die Rede war, ständig nach Feuchtigkeit, daher kann der Patient garnicht genügend trinken, und wenn ein Mensch immer trinkt, „überschütt man die Nieren", weil sie die Flüssigkeit durch den Urin nicht wieder ablaufen lassen; die austreibende Kraft nämlich ist nicht

*) Das Salz, das nach Ansicht von Paracelsus als Asche, Schlacke überall im Körper vorhanden ist.

imstande eine solche Menge auszuscheiden, weshalb sie auch durch den Urin nicht abfließen kann und daher zu anderen Körperteilen geht, wo es dann zum Auftreten von Flüssigkeit kommt und die Beine angeschwollen sind. Andere wollen dies als Wassersucht bezeichnen, was aber falsch ist, die Ursache jedoch besteht darin, daß die austreibende Kraft außerstande ist, eine solche Flüssigkeitsmenge durch den Urin auszuscheiden, und die Flüssigkeit durch die Fleischporen hindurch nach abwärts geträufelt ist, da eben alles nach abwärts drückt, die Beine angeschwollen sind und die austreibende Kraft eine solche Flüssigkeitsmenge nicht auszustoßen vermag, wie dies auch der Fall ist bei Leuten, die sich antrinken, deshalb also geht die Flüssigkeit nach einem anderen Ort. Als Heilmittel wird angegeben „zwen Tag fasten", sodaß die austreibend wirkende Kraft auch noch eine übrige Menge ausstoßen kann, daher geht wie ich bereits gesagt habe, wenn die austreibende Kraft nichts ausscheiden kann, alles nach den Beinen zu und macht Schwellungen. Dann finden wir auch bei alten Franen und Marktleuten eine Schwellung und wenn einmal eine solche auftritt, dann geht sie gewöhnlich zu den Nieren und führt zum Tode. Das diabetische Leiden hat dort seinen Ursprung, weil der Geist des Salzes in den Nieren sitzt „und sie versalzt".

Symptome des Diabetes: Fortwährender Durst, darunter verstehen wir, wenn die Patienten einen dauernden Durst haben und später die Beine angeschwollen sind. Ebenfalls ein Schmerz im Rückgrat, welcher am Nacken beginnt, am Hinterkopf Stechen und „schüß"*), die bis zu den Hüften gehen, gehören zum Anfangsbild des Diabetes. Auch an den Beinen gleichmäßige Schwellungen, große Urinmengen von gelber und stark rötlicher Farbe, der Urin nämlich ist an und für sich rot und wenn man in den Urin ein Stück Tuch hineinlegt und es dann trocknen läßt, so ist der Tuchfetzen gelb. Deshalb also ist der Harn gelb, „das er gelferbet". Auch der Puls ist schnell und schmerzend in der schia, d.i. „in hüften, ist inen als wolten sie erlamen". Und wenn die Patienten ziemlich lange sitzen und dann aufstehen, empfinden sie starke Schmerzen, „bis sie ein wenig ergehen"; ein Zeichen für Diabetes ist, wenn auch Durst vorhanden ist.

Die Behandlung des Diabetes muß mit schmerzstillenden Mitteln erfolgen, denn das Salz und der zerteilte Alaun müssen unschädlich gemacht werden, wie z. B. Arsen, welches an sich ein großes Gift ist, bringt man es jedoch auf ein Geschwür und gibt dazu noch etwas Oel, so bringt es Besserung; Fettigkeit nämlich hemmt seine

*) Wahrscheinlich ein mit Hexenschuß vergleichbarer Schmerz.

Giftwirkung, auf eine solche Weise muß auch dieses Salz entgiftet werden und es wird nicht helfen „die leber kühlen", Julep soll man gegen den Durst trinken etc. Aber das Salz beim Diabetes muß entgiftet werden und es kann dadurch geschehen, daß man äußerlich Mittel anwendet, denn der in den Mitteln vorhandene Dampf dringt ein und ist stark, wie wenn du frischer Mercurium aufnimmst „und hebst nur das maul drüber" zwei Stunden lang und obgleich du keinen Dampf siehst, beginnen sofort deine Zähne zu schmerzen „und geiferst" mindestens durch den Rauch. Und so kann die diabetische Substanz nicht zu den Nieren gehen, aber es genügt der Dampf, wenn die Nieren ihn verspüren sobald du ihn anwendest, sowie „die negelinblumen"*) mit dem Duft ihre Kraft ausschicken und wenn sie ausgetrocknet sind, sie nicht mehr riechen und dann auch ihre Kraft entbehren müssen, so geht der Dampf von den Mitteln zu den Nieren über und löscht den Durst und jenes rohe Salz bzw. jener rohe Alaun erzeugt Schmerzen etc.

S. Dritter Teil der Bücher und Schriften des edlen Hochgelehrten und Bewehrten Philosophi und Medici Philippi Theophrasti Bombast von Hohenheim Paracelsi genant Frankfort; Wechels 1603, edidit Husser, p. 170.

Thomas Willis.[5])

Ueber die allzu starke Entleerung durch Urin und ihre Heilmittel und besonders über den Diabetes oder krankhaftes Wassermachen, deren Theorie und Heilverfahren untersucht wird.

Der Diabetes war eine bei den Alten so selten auftretende Krankheit, daß viele berühmte Aerzte sie gar nicht erwähnten und Galen kannte davon nur zwei Fälle. Aber in unserer Zeit dank der Gesellschaft, wo man sich unverdünnten Wein in die Kehle gießt, finden wir Beispiele genug, ich möchte fast sagen täglich von dieser Krankheit. Aber obgleich sie geläufig und das Krankheitsbild bekannt ist, sind dennoch sowohl ihre Ursachen wie auch ihr Wesen unbekannt. Zu allererst werden wir ihnen eine Beschreibung dieser Krankheit geben, bezüglich ihrer Haupterscheinung: dann wollen wir uns sorgfältig bemühen ausfindig zu machen, aus welchem Fehler, Teil und Saft jedes von ihnen einzeln tatsächlich entsteht.

Diabetes — das Wort wird abgeleitet von Transeo, ich gehe hindurch — heißt einen allzu raschen Durchgang der getrunkenen Flüssigkeit durch den Körper, auch ein profluvium oder ein Ausfluß

*) Steinnelken.

von Urin. Diejenigen, die mit dieser Krankheit zu kämpfen haben, müssen mehr Wasser machen als sie trinken oder von flüssiger Nahrung zu sich nehmen; und darüber hinaus ist immer verbunden ein fortwährender Durst und ein leichtes Zehrfieber. Daß die getrunkene Flüssigkeit wenig oder überhaupt nicht verändert wäre, wie so viele Autoren behaupten, entspricht nicht der Wirklichkeit; der Urin nämlich, der bei allen (das habe ich, nachdem ich zufällig die Krankheit hatte erfahren und ich glaube, daß es so bei allen ist) sehr verschieden ist sowohl von der aufgenommenen Flüssigkeit her als auch von irgendwelchen Körpersäften, die gewöhnlich in unserem Körper gebildet werden, zeigte ein erstaunlich süßes Wesen gleichsam, als ob er mit Honig oder Zucker durchtränkt wäre. Die Ursache des vorher angedeuteten Irrtums (wie ich vermute) war die Farbe des Urins, die stets unreif erscheint, und wäßrig ist wie von Leuten, die an Wassersucht leiden. Wir wollen sorgfältig die Gründe dieser Symptome erforschen und müssen daher zuerst nachfragen, weshalb es zu einer so schnellen und reichlichen Excretion von Urin kommt, und dann wollen wir weiterhin die noch restliche Ursache deuten.

Es gefällt uns keineswegs, daß einige als Grund für Diabetes die Anziehungskraft der Nieren angeben: weil das Blut nicht zu den Nieren hingezogen, sondern getrieben wird durch die Herzbewegung. Ferner ist unwahrscheinlich, daß das die Nieren durchspülende Serum aus dem Blut gezogen oder herausgeschöpft wird, sondern daß es teils abgesondert wird (wie wir schon deutlicher bewiesen haben) durch einen Durchsickerungsprozeß und teils auch durch Schmelzen oder durch eine gewisse Art von Fällung. Dies ist der Grund, weshalb wir glauben, daß der Diabetes eher und unmittelbarer eine Erkrankung des Blutes als der Nieren sei, und daß dort sein Ursprung zu suchen wäre, denn soviel wie alles Blut wird zersetzt und wird allzu reichlich umgewandelt in seröse Beschaffenheit, was leicht zu ersehen ist aus der unermeßlich großen Urinmenge, welche nur aus einer Einschmelzung und Aufzehrung des Blutes hervorgehen kann. Weshalb auch das restliche Blut, dessen Serum so reichlich weg geht fetter und dicker und mehr eingedickt wird, was man aus dem schneller schlagenden Puls schließen kann. Denn das Herz wird deshalb lebhafter bewegt, damit das Blut mehr als üblich in Umlauf gesetzt und dadurch vor Gerinnung geschützt werde. Ferner damit die Strömungsfähigkeit des Blutes, welche gefährdet werden kann durch den zu großen Verlust von seröser Flüssigkeit fortbestehe, wird trinkbares Material in reichlicher Menge eingenommen wegen eines riesigen Durstes, der dazu zwingt und überdies müssen noch die Körpersäfte aus den festen Teilen vom Blut aufgesogen werden, in-

dem ihre Füllung zur Wiederherstellung des Blutes eingeschmolzen wird; daher kommt es, daß diese Leute, die diese Krankheit mit sich herumschleppen, äußerst durstig sind und rasch abmagern.

Dadurch, daß ich versuche, die nächsten Ursachen und das Wesen des Diabetes aufzuzeigen, werde ich gezwungen zu glauben, daß die Mischung des Blutes auf eine solche Weise verdünnt und sozusagen gelöst ist, daß die wäßrigen Partikeln nicht mehr von den konsistenteren zusammengehalten werden können, sodaß sie schnell aus ihrer Umklammerung ausgleiten und nachdem sie sich mit salzigen Teilchen durchsetzt haben, durch die meisten offenen Gänge der Nieren laufen. Aber in der Zwischenzeit werden andere Flüssigkeiten sowohl von außen als auch von innen her zum Anfeuchten des Blutes in dieses hinein transportiert, um es so vor Gerinnung zu schützen; und die Eingeweide werden mit einer noch größeren Kraft zu einer rascheren Bewegung gezwungen . . .

Soweit es des Diabetes nämlich die primären und sekundären anlangt und es die offensichtlichen Gründe betrifft, nämlich die Möglichkeiten, bei welchen die saueren Säfte, welche die Mischung zur Gerinnung des Blutes anregen, in unserem Körper gebildet werden, sind verschiedenster Art und verschiedenen Ursprungs. Eine ungesunde Lebensweise und hauptsächlich reichliches und übermäßiges Trinken von Most, Bier oder starken Weinen; zuweilen können Kummer, lange Trauer auch Krämpfe und andere Unordnungen und Depressionen der Lebensgeister diese krankhafte Veranlagung verursachen und fördern. Ich kannte einen Mann, der Rheinwein als üblichen Trunk zwanzig Tage lang zu sich nahm und sich dann einen unheilbaren Diabetes zuzog, an welchem er innerhalb eines Monats starb, trotz der Ratschläge und Hilfe einer großen Anzahl berühmter Aerzte. Ich kann mich an zwei Frauen erinnern, die an Krämpfen und Unterleibskrankheiten litten, woraus sich bei ihnen eine große Harnflut, eine Schwäche und ein Schwund des Fleisches entwickelten. Nachdem die Theorie dieser Krankheit erklärt ist, bleiben uns nur noch übrig, die Gründe der bekannten Symptome aufzuzeigen. Ich nehme an, daß einige davon schon genügend offenkundig sind aus dem Vorhergesagten, nämlich warum beim Diabetes eine so schnelle und reichliche Excretion von Urin stattfindet: aber daß die Kranken fiebern und sehr durstig sind, das hat seinen Grund teilweise darin, daß die Säfte und Körperflüssigkeiten, durch welche das Blut und die festen Teile benetzt und erfrischt werden, durch eine allzu anhaltende Ausschüttung infolge der Diurese ausgezogen werden oder infolge von Harnentleerung, weshalb der Schlund trocken und die Eingeweide sehr überhitzt sind; und teilweise auch, weil das Herz durch den

dringenden Instinkt der Natur und ebenso die Lungen zu einer schnelleren Tätigkeit gezwungen werden, sodaß das Blut, dem das benetzende Serum, fehlt am Gerinnen oder Stocken oder Zusammenbacken behindert werden kann und imstande ist, seinen Kreislauf fortzusetzen.

Aber es ist schwerer aufzuklären, warum der Urin der Kranken einen so wundervollen süßen oder honigartigen Geschmack hat; wenn nach unserer Hypothese die Einschmelzung des Blutes und die große Urinmenge durch die Salzzusammensetzung hervorgerufen wird, so müßte die Körperflüssigkeit, welche mit Salzen sicherlich durchsetzt ist, im Gegenteil eher salzig als süß sein, aber es ist leicht klar zu legen, indem man zuerst erklärt, daß der Urin seines salzigen Geschmackes beraubt wird, da so viele Salze verschiedenster Natur in ihm vereinigt sind. Denn es ergibt sich aus einem mannigfaltigen Experiment in der Chemie, daß, wenn Salze von verschiedener Natur, sowohl feste als auch leicht verdampfbare, mit sauren Körpern gemischt werden, der bittere Geschmack von beiden sich vermindert oder sich verliert; deshalb dürfen wir uns nicht wundern, wenn der Urin derer, die mit Diabetes behaftet sind, nicht salzig ist. Aber warum er so wundervoll süß wie Zucker oder Honig ist, ist der Erklärung wert.

Einige würden denken, daß diese Wirkung dadurch entsteht, daß zusammen mit dem durch die Nieren fließenden Blut, sowohl die neue ernährende Flüssigkeit als auch die Einschmelzungsprodukte der festen Teile abgeschieden werden, weshalb es nicht ganz unwahrscheinlich erscheinen konnte, daß diese Süßigkeit hervorgerufen wird durch die fetten Säfte, welche mit abgestandenen Säften gemischt werden; aber in der Tat müßte aus dieser Mischung nur ein milder Geschmack wie Milch oder Fleischbrühe oder Fleisch angenehm sanft, aber nicht süß wie Honig entstehen, ja es müßten sogar zu diesem Geschmack, welcher nicht nur angenehm, sondern in einer Art prickelnd ist, salzig scharfe oder ein wenig stechende Substanzen zusammen mit schwefliger Süße, wie ich es schon anderswo gezeigt habe, mitwirken. So wie wir gezeigt haben, daß Zucker und Honig süß werden durch die Verdichtung mit Schwefelsalzen, so kann es auch vom Urin beim Diabetes angenommen werden, daß nämlich mit den Salzen, die im Serum zu finden sind, schweflige Teilchen, welche aus der Verflüssigung von festen Teilchen herausgezogen sind, zusammenwachsen.

Was die Frühdiagnose anlangt, so ist dieser Diabetes leicht zu heilen, aber wenn er weiter fortgeschritten ist, nur selten oder mit Schwierigkeiten; denn wenn die Blutzusammensetzung nur etwas

gelockert ist, ist sie ohne große Schwierigkeit wieder zurückzuführen, aber wenn sie sehr gelockert ist, sodaß sich sehr viele Teile von einander lösen können, so kann die Zusammensetzung kaum oder niemals wieder hergestellt werden.

Was die Heilung anlangt, so scheint es eine sehr heikle Angelegenheit zu sein, bei dieser Krankheit Richtlinien zur Heilung zu geben; denn ihre Ursache liegt so tief versteckt und hat ihren Ursprung so tief und so unzugänglich. Denn was die gewöhnliche Meinung betrifft, daß die Nieren und die anderen festen Teile, welche das Serum enthalten oder befördern sowie das Blut mit einem Fehler behaftet sind, weil sie schnell ihren Inhalt ausscheidete, und daß man aus diesem Grund auf adstringierenden Arzneien hauptsächlich und ausschließlich bestehen muß, so sage ich: sowohl Vernunft als auch Erfahrung widersprechen dieser Hypothese und auch dieser Behandlungsweise, da nur wenige oder niemand geheilt wurden; und es ist höchst unwahrscheinlich (wenn ich nicht sagen darf unmöglich), daß diese Diorese von solch einer Ursache ausgeht.

S. Willis' Pharmaceutice rationalis or an Exercitation of the Operations of Medicines in Humane Bodies Published in London in 1679 (p. 79).

Matthew Dobson.[6])

Einige Autoren, besonders englische, haben bemerkt, daß der Urin bei Diabetes süß ist. Andere, im Gegensatze dazu verneinen das Vorhandensein dieser Qualität, und schließen aus, daß diese süße Reaktion charakteristisch für die Krankheit ist. Soweit mein eigene Erfahrung reicht, und ich bin mit neun Personen zusammengekommen, die an Diabetes erkrankt waren, ist der Urin immer in mehr oder weniger hohem Grade süß gewesen und das besonders in dem Fall bei den folgenden Patienten:

Peter Dickonson, 33 Jahre alt, wurde in das öffentliche Spital in Liverpool im Oktober 1772 eingeliefert. Seine Krankheit, wie man bestätigte, war Diabetes; und er schied alle 24 Stunden 28 P aus (1 Pinte = ca. $^1/_4$ l); er hatte sich früher einer guten Gesundheit erfreut; es zeigte sich auch nichts, was man vielleicht als die entfernten Ursachen dieser Erkrankung hätte deuten können mit Ausnahme einer Tatsache, daß er aus einem Gebiet von Lancashire kam, wo Fieberfälle ziemlich häufig waren, ferner, daß er vor etwa elf Jahren, als er als Soldat in Garnison in Essex war, ein quartan zwölf Monate lang hatte, und daß er darnach aus der Armee ent-

lassen wurde. Wegen seines großen Hungers hatte man ihn zuweilen von schwerer Arbeit dispensiert. Die Krankheit hatte er jetzt schon länger als acht Monate. Er beobachtete zuerst, daß er sehr durstig war, daß er große Mengen trank und große Harnmengen machte. Es lag eine große Unbehaglichkeit über seinem Magen, mit einem dauernden nagenden Hungergefühl; die Handteller und Fußsohlen waren häufig heiß und die Hitze steigerte sich allgemein am Abend und zu Beginn der Nacht. Er verlor an Kraft und Fleisch; seine Haut war immer trocken und seine Hände, da sie feist, weich und feucht waren, wurden abgezehrt, trocken und hart. Als er ins Spital kam, magerte er ab, fühlte sich schwach und abgeschlagen; sein Durst war unlöschbar und seine Haut trocken, hart, und fühlte sich beim Berühren rauh an, wie grobes Pergament, die Oberhaut konnte man abheben in Form von kleinen kleieartigen Schüppchen. Die Pulsfrequenz lag im allgemeinen zwischen 80 und 90. Aber nach unregelmäßigen Pausen von 10 bis 15 Tagen traten fieberhafte Anfälle auf. Seine Nächte waren unruhig, mit viel Hitze und einer ausgetrockneten Zunge. Der Puls war zu dieser Zeit ziemlich hart von 115 bis 120.

Der Urin hatte einen süßlichen stechenden Geruch und einen sehr süßlichen Geschmack. Er war stellenweise undurchsichtig, ähnlich einer verdünnten Mischung von Honig und Wasser. Jedoch war er häufiger durchsichtig und fast farblos. Dieses Wechseln habe ich öfter beobachtet ohne irgend welche Aenderungen in den anderen Eigenschaften des Urins oder des Krankeitszustandes.

Experiment I.

Etwas Urin von diesen Patienten, welcher ganz durchsichtig war und blaß, strohfarbig, süß und nicht im geringsten urinartigen Geschmack aufwies, gab man in ein offenes Gefäß, um die spontanen Veränderungen zu beobachten. Dies war im Monat November, als Fahrenheits-Thermometer in den heißesten Stunden des Tages auf 52 stand.

In 24 Tagen nahm eine Teilung Platz. Einige dichte Wolken erschienen, welche allmählich sanken und den Boden des Gefäßes mit einem weißen leichten Niederschlag bedeckten. Zur selben Zeit machten sich Luftbläschen los, welche Teilchen der Wolken zur Oberfläche bringen, wo sie hängen bleiben. Diese Bewegung im Innern setzte sich mehrere Tage fort und erzeugte eine dünne Schicht an der Oberfläche des Urins, ähnlich wie bei der Oberfläche eines gärenden

Likörs. Nach Schütteln des Gefäßes nahm die innere Bewegung zu und man konnte einen weinähnlichen Geruch leicht unterscheiden. Bald darauf wurde die Flüssigkeit säuerlich, die Auflösung ging weiter und die nächste Veränderung war der scharfe Geruch von Essig. Die weitere und letzte Umwandlung war faulig und eckelig.

Experiment II.

Aus dem Arm dieses Patienten wurden 8 Unzen Blut genommen, aufgestellt und nach einer gewissen Zeit konnte man folgende Erscheinung beobachten. Die Dichtigkeit hatte einen leicht rötlich-gelblichen Schimmer, einen gebührenden Grad von Festigkeit und war zum Serum im üblichen Verhältnis. Das Serum war undurchsichtig und glich sehr einer gewöhnlichen Käsemolke. Es war süßlich, aber ich dachte nicht so süß wie der Urin.

Experiment III.

Der Urin dieses Patienten erlitt beim Aussetzen in siedende Hitze keinen Grad von Gerinnung.

Experiment IV.

Er gerann auch nicht beim Vermischen mit Mineralsäuren.

Experiment V.

Von diesem Urin wurden 2 Quart bei einer milden Hitze zur Trockenheit verdunstet unter der Inspektion von Mr. Poole, Apotheker des Hospitals, und Mr. Walthall, einem Praktikanten eines Hauses. Nach der Verdunstung blieb ein weißer Satz übrig, welcher 4 Unzen, 2 Trachmen und 2 Skrubeln wog. Dieser Satz war körnig und brach leicht zwischen den Fingern. Er roch süß wie brauner Zucker und auch dem Geschmack nach konnte man ihn nicht vom Zucker unterscheiden, außer daß die Süße ein leichtes Gefühl von Kühle am Gaumen hinterließ. Er zeigte keine Salzigkeit und nach Beifügen von sauerem Vitriol-Elixir hatte er nichts aufbrausendes an sich. Aber nach Beifügung einer mehr verdichteten Vitriol-Säure folgte ein Aufbrausen und ein Rauch stieg auf, der den stechenden Geruch von See-Säure hatte.

Experiment VI.

Dasselbe Experiment wurde wiederholt, nachdem sich der Patient schon soweit erholte, daß er nur mehr 14 Pinte Urin von sich gab, eine feuchte und trockene Haut hatte und Muskel und Kraft zurückgewann. Während der Verdunstung konnte man einen starken Uringeruch bemerken und der Rückstand war nicht in fester Form, sondern war schwärzlich und glich sehr einem dicken Sirup.

Diese Experimente deuten folgendes an: Beobachtungen und Fragen.

I. Daß die Flüssigkeit, welche von den Nieren dieses Patienten ausgeschieden wurde, sehr wenig von der Natur oder von den richtigen Eigenschaften des Urins hatte, aber sie enthielt eine Substanz, welche rasch in vinose acidose und in faulige Fermentation überging.

II. Daß sie mehr Natur von Chylus und Milch besaß, als von irgend einer tierischen Flüssigkeit, beide süß im Geschmack und beide erhalten bald den Gärungsgeschmack.

III. Es folgte aus Experiment V, daß eine beträchtliche Menge von Zucker sich von den Nieren absondert, in diesem Falle von Diabetes und wahrscheinlich ist das so bei jedem Fall von Zuckerkrankheit, wo der Urin einen süßen Geschmack hat. Aus Experiment II folgt, daß der zuckerartige Moterin sich nicht in den Ausscheidungsorganen gebildet, sondern sich vor allem im Blutserum befindet.

V. Die Vorstellung dieses Leidens also erklärt gut seine abzehrenden Wirkungen aus der Erkenntnis, daß eine so große Proportion der Nahrungsstoffe von den Nieren herausgezogen wird, bevor er noch vollständig verbrannt ist und zu Ernährungszwecken Anwendung gefunden hat.

Die Zuckerkrankheit beweist in vielen Fällen eine plötzliche Schwindsucht. Ich weiß sie auch tödlich enden, in weniger als 5 Wochen. In anderen Fällen wird es ein kronisches Leiden.

Experimente und Beobachtungen über den Urin bei Diabetes. Von Matthew Dobson, M. D. of Liverpool, mitgeteilt von Dr. Fothergill.
Medical Oberservations and Inquiries by a Society of Physicians in London 1776, Volume V.

Thomas Addison.[7])

Am 18. August 1848 wurde ein Patient in das Krankenhaus eingeliefert unter der Pflege Dr. Hughes, wegen Diabetes. Folgendes ist ein Auszug aus seiner Geschichte zu dieser Zeit.

John Sheriff, 27 Jahre alt, mittlere Größe; von Beruf Schneider, wohnend in der Nähe von Kingsbridge in Devonshire. Ca. 6 Monate vorher begann er eine ungewöhnliche Menge Wasser von sich zu lassen und fühlte sich zur selben Zeit schwach und fiebrig, mit einer trockenen spröden Haut. Dem zufolge zeigt er die gewöhnlichen Symptome von Zuckerkrankheit. Er entleerte täglich 4 $^1/_2$ Pinten Urin, spez. Gewicht 1050. Die fortgesetzte Behandlung war verschieden, aber ohne sichtliche Besserung. Am 25. I. des folgenden Jahres 1849 war die Menge des Urins 7 $^1/_2$ Pinten, spez. Gew. 1042. Zu dieser Zeit zeigte sich plötzlich an den Armen ein Hautausschlag, anscheinend eines lichinösen Charakters. Im Laufe von 10 Tagen breitete er sich aus über Arme, Beine und Stumpf sowohl vorne wie hinten auch ebenso über das Gesicht bis hinein in den Haarboden. Es bestand aus zerstreuten Knötchen verschiedenster Größe, einige in der Größe einer kleinen Erbse, zusammen mit durchscheinenden farblosen Papeln. Sie waren besonders zahlreich an der Außen- und Rückseite des Vorderarmes und besonders an Ellenbogen und Knie, wo sie konfluierten. Entlang der Beugeseite der Arme und der Schenkel waren sie spärlicher vorhanden und fehlten sogar gänzlich an den Beugeseiten der größeren Gelenke. Außer dem zusammengesetzten Charakter, der durch den Zusammenfluß von 2 oder 3 Knötchen zustande kam, hatten viele von den einzelnen Knötchen auch einen zusammengesetzten Charakter oder hatten wenigstens den Anschein einen solchen zu haben, so wie es die erhabenen weißlichen Knötchen darauf zeigten. Einige davon sahen aus, als ob sie zu eitern begännen und viele andere waren der gewöhnlichen Schleimgeschwulst nicht unähnlich, aber beim Einschneiden mit einer Lanzette konnte man ein festes Gewebe feststellen, das auf Druck kein gesundes flüssiges Blut gab. Sie hatten eine gelbliche Farbe, dunkelrosa und gesprenkelt mit kleinen kapillären Venen, die sich da und dort über sie verzweigten. Sie waren begleitet von einem mäßigen Grad der Entzündung, daher waren sie aufgetrieben und entzündet. Die Art des Ausschlages zeigte Schwellungen und gab zur selben Zeit zu viel Erörterungen Anlaß. Bei seinem ersten Erscheinen nahmen einige eine sekundär erfolgte venerische Erkrankung an. Aber in diesem Falle konnte diese Ansicht nicht aufrecht erhalten werden, auch nicht in dem Charakter des Ausschlages, als man ihn sorgfältig

überprüfte. Die einzige Hauterkrankung, mit welcher wir es verbinden könnten, war die einer jungen Frau, deren Fall wir oben erwähnt haben, wo die Knötchen sich nur im Gesicht zeigten. Der Ausschlag blieb unverändert von Ende Januar bis Anfangs März, wo viele von diesen Knötchen zu verschwinden begannen ohne sichtliche Veränderung des Hauptgewebes.

Ende März verließ die Kranke das Krankenhaus und der weitere Verlauf der Krankheit war nicht mehr zu ermitteln.

S. From a Collection of the Published Writtings of the late Thomas Addison, M. D. Physiciant to Guy's Hospital. Edited with introductory prefases to several o the papers, by Dr. Wilkes an Dr. Daldy (London: The New Sydenham Society 1868), p. 157.

Adolf Kußmaul.[8])

Nachdem ich binnen Jahresfrist drei Diabetische ganz rasch unter merkwürdig übereinstimmenden Symptomen, unter welchen eine eigentümliche, einem komatösem Zustande vorausgehende und ihn dann begleitende Dispnoe die hervorragendste Rolle spielte, wegsterben sah, halte ich mich für berechtigt, darin nicht ein bloßes Spiel des Zufalls zu erblicken; ich bin vielmehr der Meinung, daß es sich hier um eine bisher wenig beachtete Ausgangsform des Diabetes handelt, die mit den tiefen, dem Diabetes zu Grunde liegenden Störungen des organischen Haushaltes im Zusammenhang steht.

Ich will die drei Beobachtungen in der Reihenfolge, in der sie mir vorkamen, zunächst mitteilen.

I. Beobachtung.

Eine blühende, stattlich gebaute und trotz großer Tätigkeit sehr wohlgenährte, ja fette 35jährige Frau, Mutter mehrerer Kinder, war längere Zeit wegen Senkung des Uterus und Geschwüren am Cervix ärztlich behandelt worden. Sie lebte in glücklichen Verhältnissen. Zuerst fiel es im Sommer 1869 auf, daß ihr Urin an der Wäsche weiße Flecken zurückließ. Seit dem Sommer 1872 nahm der schon vorher vorhandene stärkere Durst auffallend zu, sie klagte über großes Schwächegefühl und kam beim Treppensteigen oder raschen Laufen leicht außer Atem. Erst Ende Dezember 1872 wurde der Diabetes durch die chemische Untersuchung des Urins festgestellt. Sie war im Winter merklich magerer geworden und im Frühjahr 1873 nahmen

Schwäche und Abmagerung zu, doch war die Kranke noch immer corpulent.

Am 16. Mai 1873 machte die Patientin einen Spaziergang von zwei Stunden, von dem sie sehr ermüdet heimkehrte. Am 17. und 18. Mai klagte sie nicht mehr als gewöhnlich. In der Nacht vom 18. zum 19. Mai schlief sie gut bis morgens 2 Uhr. Da erwachte sie mit großer Atemnot, klagte über heftige Schmerzen im Hypogastrium und fühlte sich sehr krank. Ihr Zustand wurde rasch so beunruhigend, daß ihr Hausarzt mich zur Consultation bitten ließ.

Als ich um 11 Uhr morgens bei der Kranken eintraf, fand ich sie zu Bette liegend, aber in größter Unruhe sich hin- und herwerfen und mit Todesangst um Hilfe flehend. Sie erschien sehr blaß, Gesicht und Rumpf kühl, Gliedmaßen kalt, Puls sehr klein, leicht zu komprimieren, sehr frequent (135 bis 140), die Atmung laut, beschleunigt (36) und die Atembewegungen auffallend groß. Gewaltige costoabdominale Inspirationen wechselten mit gewaltigen Exspirationen. Die Erweiterung des Brustkorbes geschah nach allen Richtungen. Sie klagte über große Beengung und sehr heftige Schmerzen in beiden Seiten des Hypogastrium, sie bemerkte dazu, daß sie die Periode erwarte. Der Unterleib war weich, man konnte allenthalben tief eindrücken, ohne daß auf etwas ungewöhnliches stieß; tiefer Druck im Hypogastrium war schmerzhaft. Die Herztöne waren schwach, das Atemgeräusch laut, rein, von Zischen, Knistern, Rasseln war nichts wahrzunehmen. Das Bewußtsein erschien vollkommen klar. Gequält von großem Durst trank sie viel Brunnen- und Vichywasser; sie urinierte viel, der strohgelbe Urin enthielt noch reichlich Zucker und kein Eiweiß. Warme Fuß- und Handbäder mit Salz und Asche, Sinapismen, warme Tücher auf den Leib gelegt, eine subcutane Morphin-Injektion von 0,008 Morphin. acet. um 10 Uhr 45 Minuten hatten nicht die geringste Erleichterung gebracht.

Am 20. Mai morgens fand ich die Patientin sehr übel, sie warf sich im Bette hin und her, klagte über große Engigkeit, war blaß und leicht cyanotisch, die Atmung 36—40, alle Atemmuskeln in größter Tätigkeit, der Puls klein und sehr frequent (140), Kopf und Leib wärmer, als am Tage zuvor. Auch am 20. morgens ergab die Auskultation kein Knistern und kein Rasseln. Gegen Mittag nahm die Kranke Abschied von ihren Kindern. Sie versank nachher in einen soporösen Zustand, in welchem das große laute Atmen fortbestand, und verschied abends 9 Uhr.

Bei den zwei weiteren Diabetesfällen, die hier von Prof. Kußmaul beschrieben sind, handelt es sich im wesentlichen um die-

selben Beobachtungen, wie schon im Falle I von ihnen gemacht worden sind.

Die Erscheinungen, unter welchen bei unseren drei Diabetischen das terminale Stadium verlief, waren im wesentlichen folgende:

1. Eine Dyspnoe besonderer Art. Nichts verrät hier, wie bei den gewöhnlichen Dyspnoeformen, daß die Luft auf dem Wege zu oder aus den Lungen auch nur das geringste Hindernis zu überwinden habe; sie strömt im Gegenteil mit größter Leichtigkeit ein und aus; der Brustkorb erweitert sich vortrefflich nach allen Richtungen, ohne daß Einziehungen des unteren Sternalendes oder der Zwischenrippenräume sich bemerklich machten (in den letzten Stunden des Lebens, wo ich die Kranke nicht mehr untersuchen konnte, mag dies anders geworden sein), und den vollkommenen Inspirationen; folgen ebenso vollkommene Expirationen; bis zu den tiefsten Lungenpartien herab vernimmt man ein ganz reines, lautes und scharfes Vesiculäratmen (sog. pueriles Atmen); — und doch weist alles auf den höchstgesteigerten Lufthunger hin, sowohl die Qual der Beengung, worüber der Kranke jammert, als die gewaltige Tätigkeit der Atemmuskeln, wie sie objektiv sichtbar zutage tritt, und durch das laute Geräusch, das der mächtige inspiratorische Luftstrom im Kehlkopf verursacht, auch hörbar sich kundgibt.

Nie aber entsteht hier ein wirklicher Stridor, jenes Zischen, welches nur der Stenose des Larynx oder der Trachea zukommt. Dagegen wird das exspiratorische Atmungsgeräusch oft stöhnend, auch wenn die Kranken bereits in tiefem Koma bewußtlos daliegen. Und wie die Luft ungehindert eintritt, so strömt auch das venöse Blut leicht in den Brustborb; erst wenn später Oedeme in den Lungen sich ausbilden, oder wenn schon vorher größere Lungenbezirke durch Phthise destruiert waren, kann statt eines reinen Blaß auch eine bläuliche Farbe im Gesicht sich bemerklich machen. Eine Anschwellung der Halsvenen wurde in den mitgeteilten Fällen nicht wahrgenommen und dürfte, wenn überhaupt, erst kurz vor dem Tode zu Stande gekommen sein; selbst in den Leichen fehlten im Falle I und III Stauungssymptome an Nieren und Leber gänzlich. — Diese große Atmung war bei meinen Kranken merkwürdigerweise in der Regel zugleich beschleunigt; die erste Kranke atmete in den ersten 24 Stunden 36- bis 40 mal, ob die Atmung mit Eintritt des Koma langsamer wurde, ist nicht notiert. Die zweite Kranke, bei der das Koma früher eintrat und vorher keine Zählung gemacht wurde, atmete wenigstens anfangs 20, spätestens nur 15- bis 16 Mal; beim dritten Kranken betrug die Atmungsfrequenz vor der Betäubung 23 bis 24, im Anfang derselben 36, später nur 24 bis 20. — Die

Atmung ging ferner mit großer Regelmäßigkeit vor sich, sie setzte nicht aus und machte keine raschen Frequenzschwankungen. — Bei tieferer Betäubung trennte eine längere Pause Ex- und Inspiration in Fall II und III. — Ungeachtet der großen Beengung wurde die Dyspnoe nicht zur Orthopoe, weil die Kranken zu schwach waren, sich aufrecht zu erhalten. Der Kontrast der allgemeinen Schwäche mit der Stärke der respiratorischen Bewegungen ist eine der auffallendsten Eigentümlichkeiten bei unserem Bilde.

2. Eine beschleunigte Herztätigkeit. Die Arterienpulse (120—140) waren zugleich klein, schwach, regelmäßig. Der Herzstoß war meist eher schwach als verstärkt, die Herztöne immer rein.

3. Große Aufregung mit Stöhnen und anfangs sogar mit Schreien, Jactation, heftige Schmerzen; letztere wurden von Patient I und III in das Hypogastrium vom Patient III auch in die Hüften verlegt. Diese Symptome stellten sich mit der Dyspnoe sofort ein; je tiefer die Betäubung späterhin wurde, desto mehr traten sie in den Hintergrund.

4. Ein komatöser Zustand, der sich im Fall II schon eine Stunde nach dem Beginne der Dyspnoe zu entwickeln begann, während er in den beiden anderen Fällen erst später eintrat, im Falle III durch eine subcutane Morphininjektion vielleicht beschleunigt wurde. Zu einer vollkommenen Anästhesie ist es in der Zeit, in welcher ich die Kranken beobachtete, nicht gekommen.

In dieser Betäubung trat unter fortdauernder Dyspnoe mit großen Atembewegungen und frequenten, stets schwächer werdendem Pulse bald der Tod ein; vom dyspnoischen Beginn des Anfalls bis zum Tode verstrichen 43, 17 1/2 und 37 Stunden. Die Dauer der Krankheit zuvor hatte in den Fällen I und II mehrere Jahre, im Falle III erst einige Monate (4) betragen.

Prof. Kußmaul schließt am Ende seiner Betrachtungen über die Quelle der eigentümlichen mit Koma sich verbindenden terminalen Dyspnoe der Diabetischen mit folgenden mehr negativen, als positiven Ergebnissen:

1. Diese Dyspnoe ist nicht das Produkt einer reflektorischen Erregung der Atmungszentren von den Vagis oder Laryngeis aus, sondern Folge einer direkten zentralen Erregung. *)

*) H. Horsters und S. Schoene haben nun nachgewiesen, daß diese zentrale Erregung tatsächlich auf einer plötzlich eintretenden Vergiftung des cerebrospinalen Nervensystems durch die Ketonkörper beruht; im Koma tritt ein Durchbruch der Blutliquorschranke ein, durch welche normalerweise das Gehirn vor Störungen des intermediären Stoffwechsels und vor Vergiftungen bewahrt wird. Im Koma diabeticorum kommt nämlich ein Ausgleich zwischen Zucker- und Säurewerden des Blutes und des Liquor cerespinalis zustande, der in der Norm nicht vorhanden ist.

2. Sie läßt sich nicht aus einer Sauerstoffverarmung der Atmungscentra, sei es infolge von Stagnation des schwerflüssigen Blutes in ihren Kapillaren, sei es in Folge eines Unvermögens der Blutkügelchen, Sauerstoff zu binden, herleiten.

3. Sie beruht auch nicht in übermäßiger Anhäufung der Kohlensäure im Blute.

4. Sie muß ihren Grund in einer Intocikation anderer Art haben, die mit den chemischen Störungen des organischen Haushaltes beim Diabetes in Verbindung steht; über die Natur dieses toxischen Agens aber läßt sich nichts sicheres sagen; die Acetonämie in der Gestalt, wie sie von Kaulich geschildert wurde, erklärt sie nicht, doch bleibt die Richtigkeit der Kaulich'schen Schilderung erst noch zu prüfen.

S. Deutsches Archiv für klin. Med. (1874), XIV, 1—46.

Oskar Minkowski.[9])

Diejenigen Momente, auf welche es für das Gelingen der Operation am meisten ankommt, sind bereits von verschiedenen Seiten, besonders auch von Martinotti, gebührend hervorgehoben worden. Es sind dieses vor allem: die Blutstillung, die Verhinderung einer Nekrose des Duodenums, und die Durchführung einer strengen Antisepsis.

Was die Blutstillung betrifft, so macht dieselbe keine weiteren Schwierigkeiten, wenn man alle Gefäße, deren Durchtrennung zu einer nennenswerten Blutung Veranlassung geben könnte, vor der Durschneidung doppelt unterbindet. Der Zeitverlust wird hierbei vollkommen dadurch aufgehoben, daß man in der Lage ist, bis zuletzt das Operationsfeld genau zu übersehen und auf die vollständige Entfernung des Organs sorfältig zu achten.

Auch der zweiten Forderung läßt sich meistens leicht genügen. Die Schwierigkeiten sind hauptsächlich in den anatomischen Verhältnissen begründet. Wie bekannt, besteht bei Hunden das Pancreas aus zwei Teilen. Einem horizontal und einem vertikal verlaufenden.

Ersterer liegt unmittelbar an den großen Gefäßen der Milz, von welchen er einige Seitenäste empfängt; er läßt sich bei einiger Vorsicht ganz gut von diesen Gefäßen abpräparieren.

Letzterer tritt zunächst in einer Ausdehnung von 5 bis 10 cm in eine äußerst innige Verbindung mit dem Duodenum. In diesem Teile, welcher den Darm förmlich umwachsen hat, münden die Ausführungsgänge, und verlaufen die gemeinschaftlichen Gefäße für Duodenum und Pancreas (Art. und Ven. pancreaticoduodenalis). Weiter abwärts entfernt sich das Pancreas wieder vom Darm und liegt frei beweglich in dessen Mesenterium eingeschlossen.

Es kommt nun darauf an, die größeren Gefäße, welche den Darm versorgen, möglichst aus dem Gewebe des Pancreas heraus zu präparieren. Hierbei sind zahlreiche Unterbindungen, der in das Pancreasgewebe eintretenden kleineren Seitenäste notwendig. Dieser Teil der Operation gestaltet sich in den einzelnen Fällen mehr oder weniger schwierig, je nach den individuellen Verschiedenheiten in der Anordnung und dem Verlaufe der Gefäße; selten sind aber diese Schwierigkeiten unüberwindlich.

Weit schwerer ist es, der 3. Forderung zu genügen: der Durchführung einer strengen Antisepsis. Es könnte dies zunächst auffallend erscheinen, da man häufig genug auch die kompl. Verletzungen bei Tieren ohne jegliche Antisepsis heilen sieht, gleichwohl dürften gerade an diesem Punkte die meisten Versuche mit Totalexstirpation des Pancreas gescheitert sein. Das besondere in diesem Falle liegt nämlich darin, daß die Hunde nach vollständiger Entfernung des Pancreas diabetisch sind und, ebenso wie der diabetische Mensch, eine geringe Tendenz zur Wundheilung und eine verminderte Resistenz gegen die eindringenden Eiterungserreger zeigen*). Folgendes ist wohl geeignet, die Bedeutung dieses Umstandes zu demonstrieren: Wir haben bei allen unseren Operationen die antiseptischen Cautelen ebenso streng durchgeführt, wie dieses heutzutage von den Chirurgen bei Laparotomien am Menschen zu geschehen pflegt. Bei allen Tieren, welche nicht diabetisch wurden, selbst wenn die Verletzungen in der Bauchhöhle noch so erheblich waren, heilte die Wunde per primam intentionen. Bei den diabetischen Tieren gelang es uns unter Beobachtung derselben Maßregeln nur einmal unter 20 eine vollkommene glatte Heilung zu ermitteln. Fast ausnahmslos hatten wir mit Eiterungen der Stichkanäle, Abszedierungen und dgl.**) zu kämpfen, und oft genug starben die Tiere an Peritonitis.

---

*) Nach von Pirquet handelt es sich dabei um eine herabgesetzte Immunität, d. h. um eine Verminderung der Abwehrkräfte, welche durch die Stoffwechselstörung hervorgerufen wird, die als ein schädigender Faktor auf den Organismus einwirkt.

**) In einem Falle konnte Herr Dr. E. Levy aus dem Blute eines solchen Hundes Staphylococcus pyogenes albus in Reinkulturen züchten.

Im übrigen ist im Bezug auf die Operation nur noch zu bemerken, daß es sich empfiehlt, das Organ möglichst in einem Stück zu entfernen, weil man auf diese Weise es am sichersten vermeiden kann, einzelne Läppchen der Drüse in der Bauchhöhle zurückzulassen. Auch ist es zweckmäßig, die Tiere im Hungerzustande zu operieren, da dieses die Ausführung der Operation wesentlich erleichtert.

Sämtliche Operationen wurden in tiefer Aethernarkose ausgeführt.

III.

Was die Folgen der Pancreasexstirpation betrifft, so haben wir die wichtigste bereits erwähnt: nach vollständiger Entfernung des Organs werden die Hunde diabetisch. Es handelt sich nicht um eine vorübergehende Glykosurie, sondern um einen echten dauernden Diabetes mellitus, welcher in jeder Beziehung der schwersten Form dieser Krankheit beim Menschen entspricht.

Das Auftreten eines solchen Diabetes nach der Totalexstirpation des Pancreas erfolgt ausnahmslos, sofern die Tiere nicht etwa an den unmittelbaren Folgen des Eingriffs zugrunde gehen. Nur bei dreien von 21 Hunden, an welchen wir bis jetzt diese Operation ausgeführt haben, vermißten wir die Zuckerausscheidung. Diese Tiere starben alle innerhalb der ersten 24 Stunden, ohne überhaupt Harn entleert zu haben. In der Harnblase fand sich bei der Sektion nur eine geringe Menge von Harn, welcher keinen Zucker enthielt; doch konnte dieser Harn möglicherweise auch schon vor der Operation secerniert sein. In den übrigen 18 Fällen trat regelmäßig ein sehr erheblicher Zuckergehalt im Harn auf.

Die Zuckerausscheidung begann mitunter schon 4 bis 6 Stunden nach der Operation, meistens später, oft erst am folgenden Tage. Die ersten Harnportionen enthielten in der Regal nur geringe, quantitativ kaum bestimmbare Spuren von Zucker. Erst nach 24 bis 48 Stunden erreichte die Zuckerausscheidung ihren Höhepunkt; sie stieg dann bis auf 5—11 %, noch ehe die Tiere irgendwelche Nahrung erhalten hatten. Selbst nach 7-tägigem Hungern schwand der Zucker nicht aus dem Harn, wenn auch die Menge des ausgeschiedenen Zuckers bei länger dauerndem Hungerzustande allmählich geringer wurde. Bei reichlicher Nahrungszufuhr wurden fortdauernd sehr beträchtliche Mengen von Zucker im Harn ausgeschieden. So entleerte z. B. ein Hund von 8 kg Körpergewicht bei Fütterung mit Fleisch und Brot längere Zeit hindurch täglich 70—80 g Zucker.

Der ausgeschiedene Zucker erwies sich als gärungsfähiger, rechtsdrehender Traubenzucker. Die vergleichende Bestimmung des Zucker-

gehaltes mittels des Polarisationsapparats und durch Titrierung mit Fehling'scher Lösung ergab, daß irgend welche andere Zuckerarten jedenfalls nicht in nennenswerter Menge im Harn enthalten sein konnten. Neben der andauernden Zuckerausscheidung beobachteten wir an den operierten Tieren auch alle übrigen Symptome, welche der schweren Form des Diabetes mellitus beim Menschen zukommen: zunächst zeichneten sich die Hunde nach der Pancreasexstirpation — falls sie nicht etwa von irgend einer komplizierenden Erkrankung betroffen waren — durch eine abnorme Gefräßigkeit und ein abnorm gesteigertes Durstgefühl aus. Mit einer außerordentlichen Gier stürzten sie sich zu jeder Zeit auf die dargebotene Nahrung, auch wenn sie kurz vorher reichlich gefüttert waren und unausgesetzt spähten sie nach jedem Tropfen Wasser, den sie erreichen konnten. Oft genug verschlangen sie ihre eigenen Faeces, die allerdings, wie später noch erwähnt werden soll, reichliche Mengen von unverdauten Nahrungsstoffen zu enthalten pflegten.

Entsprechend der gesteigerten Wasserzufuhr bestand auch eine erhebliche Polyurie. So entleerte ein Hund von 7 kg Gewicht täglich 1000—1200 ccm Harn, ein anderer von 10 kg Gewicht 1600 bis 1700 ccm in 24 Stunden. Wurde die Wasserzufuhr beschränkt, so wurde selbstverständlich auch die Harnmenge geringer.

Trotz der reichlichen, ja überreichlichen Nahrungszufuhr beobachtete man bei den Tieren eine außerordentlich rasche Abmagerung und einen rapiden Kräfteverfall. In der 3. Woche nach der Operation war die Muskelschwäche schon so weit vorgeschritten, daß die Tiere nicht mehr gut gehen konnten.

Früher oder später traten in einzelnen Fällen im Harn neben dem Traubenzucker auch größere Mengen von Acetin, Acet-Essigsäure und Oxybuttersäure auf, jener Substanzen, welche so häufig im Harn bei schwereren Fällen von Diabetes mellitus gefunden werden. Aceton war in der Regel schon in den ersten Tagen nach der Operation im Destillate des Harns mittels der Lieben'schen und der Legal'schen Reaktion nachweisbar. Später nahm die Menge desselben erheblich zu, und dann gab der Harn auch eine immer intensiver werdende Gerhard'sche Eisenchloridreaktion. Die mittels des Polarisationsapparates erhaltenen Werte für den Zuckergehalt fielen alsdann geringer aus, als die durch Titrierung gewonnenen, was auf die Anwesenheit einer linksdrehenden Substanz hindeutete. In der Tat ließen sich aus dem sauren Aetherextrakte der 24-stündigen Harnmenge von einem Hunde, bei welchem 14 Tage vorher das Pancreas exstirpiert war, 3—4 g einer Säure darstellen, welche durch ihre spez. Linksdrehung, sowie dadurch, daß sie bei der Destillation mit Schwefel-

säure Crotonsäure lieferte, als Oxybuttersäure erkannt werden konnte.

Der Zuckergehalt des Blutes erwies sich als beträchtlich erhöht. In einem Falle fanden wir denselben am 6. Tage nach der Operation gleich 0,3% bei einem Zuckergehalt von 7,1% im Harn; in einem anderen Falle, am 27. Tage nach der Pancreasexstirpation, betrug derselbe 0,46% bei einer Zuckerausscheidung von 7,5% im Harn.

Der Glykogengehalt der Organe schwand frühzeitig bis auf minimale Spuren. Bei dem ersten der soeben erwähnten Tiere, welches nach Fütterung mit Fleisch und Milch am 6. Tage nach der Operation getötet wurde, fanden wir in der Leber nur eine unwägbare Menge, in den Muskeln noch 0,248% Glykogen. Bei dem 2. Hunde am 27. Tage bei gleicher Fütterung, in der Leber sowohl wie in den Muskeln nur unwägbare Spuren von Glykogen.

Der Diabetes hielt an bis zum Tode der Tiere. Der größte Teil der operierten Tiere starb allerdings im Laufe der 1. Woche nach der Operation: einige an einer Nekrose des Duodenums, welche nicht immer vermieden werden konnte, andere an Peritonitis, welche in der Regel von der schlecht heilenden und eiternden Bauchwunde auszugehen schien. Zuweilen kam es vor, daß die Bauchwunde wieder aufplatzte und Därme prolabierten, so daß die Tiere getötet werden mußten. 3 Hunde starben an den Folgen einer Darminvagination mit Nekrose des Intussusceptum und nachfolgender Peritonitis; einer von diesen erst am 12. Tage nach der Operation, welche er zunächst vollkommen gut überstanden hatte. Nur bei 5 Hunden kam es zu einer mehr oder weniger glatten Heilung der Operationswunde. Keiner von ihnen lebte länger als 4 Wochen. Sie starben zum Teil an Inanition, zum Teil unter den Erscheinungen einer Lungenerkrankung; einer infolge einer zufälligen Komplikation, der Perforation eines Ulcus ventriculi rodundum.

Bei der Sektion konnten wir regelmäßig das vollständige Fehlen des Pancreas konstatieren, ferner konnten wir uns davon überzeugen, daß irgend welche Nebenverletzungen nicht nachweisbar waren. Von Veränderungen anderer Organe ist, abgesehen von den komplizierenden Erkrankungen in den einzelnen Fällen, als ein konstanter und besonders auffallender Befund eine hochgradige Verfettung der Leber zu erwähnen. Der Fettgehalt dieses Organs betrug bis zu 30—40% der frischen Substanz.

IV.

Am wichtigsten erscheint es zunächst die Frage zu entscheiden, ob der nach Exstirpation des Pancreas auftretende Diabetes als eine direkte Folge der aufgehobenen Pancreas-Funktion aufzufassen sei,

oder ob irgendwelche andere durch den operativen Eingriff bedingte Läsionen als die letzte Ursache der Zuckerausscheidung betrachtet werden müßten. Vor allem mußte mit Rücksicht auf die Untersuchungen von Klebs und Munk, die Möglichkeit in Erwägung gezogen werden, ob hier nicht eine Beteiligung nervöser Apparate, speziell eine Affektion des Plexus solaris eine Rolle spielen konnte. Zwar schien das Zustandekommen derartiger Nervenläsionen schon durch die Art der Operation ausgeschlossen, welche sich im wesentlichen auf das Ausschälen des Pancreas aus einem peritonealen Ueberzuge und auf die Abtrennung desselben vom Darm beschränkte. Auch wurden, wie bereits erwähnt, bei den Sektionen der Tiere niemals irgendwelche Nebenverletzungen gefunden, welche überhaupt in Betracht kommen konnten*). Doch schien es uns wünschenswert, noch sichere Beweise für die Bedeutung der Pankreas-Funktion bei dem Zustandekommen des Diabetes beizubringen.

Wir durchtrennten daher zunächst in einem Versuche das ganze Mesenterium vor dem Pancreas, sodaß dieses nur in Verbindung mit dem Duodenum zurückgelassen wurde. Der betreffende Hund wurde nicht diabetisch.

In zwei weiteren Fällen unterbanden wir die Ausführungsgänge des Pancreas durch doppelte Ligaturen und präparierten dieses Organ vom Duodenum ab, indem wir es nur in Verbindung mit dem Mesenterium ließen. Auch diese Tiere wurden nicht diabetisch**). Eines derselben wurde nach sechs Wochen getötet; es fand sich eine bereits ziemlich weit fortgeschrittene deutliche Atrophie der Drüse. Das zweite lebt noch und befindet sich in gutem Ernährungszustand.

Noch viel beweiskräftiger gestalteten sich aber die Resultate der partiellen Exstirpation:

Exstirpiert man nämlich das Pancreas nur partiell, so tritt ein Diabetes nicht auf. Wir haben nun die partiellen Exstirpationen in der Weise ausgeführt, daß wir in jedem Falle ein anderes Stück vom Pancreas stehen ließen. Die Nebenverletzungen, welche hier überhaupt von Bedeutung sein konnten, mußten sich schließlich in dem einen oder anderen Versuche bemerkbar machen. Trotzdem beob-

*) In einem Falle hatte Herr Prof. v. Recklinghausen die Güte, die Sektion auszuführen und konnte gleichfalls konstatieren, daß der Plexus solaris unversehrt war.

**) In einem Falle gab die zuerst entleerte Harnportion eine deutliche Zuckerreaktion; der später entleerte Harn blieb zuckerfrei. Die vorübergehende Glykosurie mochte vielleicht auf die Zirkulationsstörung im Pancreas zu beziehen sein. S. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. (1889–90), XXII, II.

achteten wir hierbei niemals eine Zuckerausscheidung im Harn, auch nicht spurenweise oder vorübergehend. Erst nachdem wir den Rest des Pancreas entfernten, wurden die betreffenden Tiere diabetisch.

V.

Aus den Ergebnissen unserer Untersuchungen läßt sich zunächst mit Sicherheit beweisen, daß das Auftreten eines Diabetes nach Exstirpation des Pancreas direkt auf das Fehlen dieses Organs zu beziehen ist. Es kann sich bei dieser Störung nur um das Aufhören einer Funktion dieses Organs handeln, welches für den Verbrauch des Zuckers im Organismus durchaus notwendig ist. Worin aber diese besondere Funktion des Pancreas besteht, ist bisher noch unbekannt und bedarf zur Aufklärung erst noch weiterer Untersuchungen.

Eugene Lindsay Opie.[10])

Die Hyaline Degeneration des Pancreas.

Beim Studium von Verletzungen des Pancreas richtet sich das größte Interesse auf ihre Beziehungen zum Diabetes mellitus. Vor der Erörtung der möglichen Beziehungen von Veränderungen, welche diese Krankheit an den Langerhans' Inseln setzt, will ich eine sehr merkwürdige Läsion des Organs beschreiben, welche sich bei einem Mädchen vorfand, die zwei Jahre vor ihrem Tode an Zuckerkrankheit litt. Das Gewebspräparat von diesem Fall verdanke ich Dr. Flexner, der es mir in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt hat. Die Pancreas kann der Sitz einer Läsion sein, welche die Gefäßversorgung in einem beträchtlichen Teil des Parenchyms unterbindet. Von besonderem Interesse ist die Tatsache, daß der Prozeß, obgleich er sich auf die Langerhans' Inseln nicht beschränkt, sie so vollständig verändert hat, daß sie in keinem Abschnitt der Drüse wieder zu erkennen sind. Daß intakte Inseln nicht entdeckbar sind, ist überraschend, wo wir doch einen beträchtlichen Teil von Parenchym nur einer sehr leichten Veränderung unterworfen finden.

Fall XVIII. Ein kurzer Auszug aus einer Krankengeschichte. Weiblich, 17 Jahre alt. Als Kind war die Patientin nie gesund und als sie 17 Monate alt war, stellten ihre Eltern fest, daß sie an einem Bauchwandabszeß in der Nähe der Leber leidet. Befallen von den Symptomen der tödlichen Krankheit wurde sie zwei Jahre vor ihrem Tode mit außergewöhnlichem Durst und Polyurie; Zucker wurde im

Urin gefunden und zwar konstant in großen Mengen bis zum Tode. Ein Maximum der Menge hat man nicht erhalten können. Nach einer diabetischen Diät verminderte sich der Zucker um einen Betrag, aber er verschwand nicht. Bemerkenswerter Verlust von Körpergewicht wurde nicht festgestellt. Der Tod ereignete sich im Coma, welches plötzlich auftrat und kaum mehr als 24 Stunden dauerte.

Sektionsbefund. — Die einzige Läsion, die man feststellen konnte, war die Erkrankung des Pancreas. Das ganze Organ wurde konserviert für mikroskopische Studien.

Mikroskopische Untersuchung des Pancreas. — Das Organ ist zu einem großen Teil selbsverdaut und befleckte Stücke zeigen ein verschwommenes Aussehen, Zellprotoplasma und Kerne sind mit ziemlich gleichmäßiger Stärke gefärbt. An der Cauda jedoch geben mehrere Flächen, wo das Gewebe gut erhalten ist, ein klares histologisches Bild von den vorhandenen Läsionen. Das interstitielle Gewebe ist nur an örtlich begrenzten Flächen vermehrt. Ueberall im Organ, leicht unterscheidbar, sogar in den verdautesten Teilen der Drüse, sind auffallend stark ausgeprägte runde oder ovale, hyaline Flächen im Parenchym eingebettet. Sie variieren beträchtlich in der Größe. Wo sich das Parenchym tief mit Hämatoxylin färbt, heben sich diese Körper auffällig als vollständig ungefärbte Flächen ab, welche gebildet sind von einem Gemengsel gewundener hyaliner Säulen, zwischen denen Zellstränge offenbar parenchymatösen Ursprungs zusammengedrückt werden. Viel deutlichere Bilder erhielt man in den Schnitten aus der Cauda der Drüse, wo die Selbstverdauung am wenigsten noch fortgeschritten ist. Hier in Vorbereitungen gefärbt mit Hämatoxylin und Eosin bilden diese Strukturen stark begrenzte Fläche (Platen XXVIII Fig. 4), indem sie einen hellen eosinen Farbton in auffallendem Gegensatz zur allgemeinen Grundfärbung des Drüsengewebes annehmen, welches viele Kerne tief gefärbt enthält. Ihre Struktur ist folgende: gewundene hyaline Säulen trennen die Gewebsränder, welche Kerne enthalten und in einem Teil wenigstens Capillarendothel darstellen, von zusammengepreßten Reihen epithelialer Zellen, deutlich atrophierter Parenchymzellen. Das hyaline Material liegt unmittelbar außerhalb der Capillarwand zwischen Capillaren und Parenchym. Gelegentlich ist das Lumen der Capillaren sichtbar und kann Schatten von roten Blutkörperchen enthalten. Das hyaline Material hat manchmal ein undeutlich gestreiftes Aussehen, die Streifung ist parallel zum Lauf der Capillaren gerichtet. Eine Zone in der Nähe des Capillarendothels, aber nicht im unmittelbaren Kontakt damit, enthält oft eine Ablagerung von Calciumsalzen und färbt sich tief mit Hämatoxylin. Die epithelialen Zellen zwischen den gewundenen hyalinen Säulen bilden

zusammengepreßte Reihen, die in der Weite variieren. Die Zellkörper sind verkleinert an Größe und manchmal kaum wieder erkennbar. Die Zellen sind gewöhnlich in Säulen angeordnet und geben kein Anzeichen von acinärer Anordnung; aber selten findet man innerhalb eines solchen Areals oder häufiger an seiner Peripherie eine doppelte Zellreihe um ein gut abgegrenztes Lumen.

Das hyaline Material färbt sich nicht nach Weigert's Methode für Fibrinfärbung, Reaktionen, die für amyloide Ablagerungen sprechen könnten, konnte man nicht bekommen mit in Alkohol gehärteten Stücken. Wenn die Schnitte mit Phosphormolydänsäure-Hämatoxylin gefärbt sind, nimmt das Hyalin eine besonders hellblaue Farbe an, in auffallendem Gegensatz zur tiefblau-schwarzen Färbung des fibrösen Gewebes.

Im allgemeinen ist das Parenchym, worin die hyalinen Massen liegen, nicht merklich verändert. Die Zellen sind etwas kleiner als gewöhnlich und im Material, das in Flemming's Lösung gehärtet ist, findet man zahlreiche fette Tröpfchen enthalten. Das interstitielle Gewebe ist in der Regel nicht vermehrt; an der Cauda stellt das Parenchym mehrere Gruppen von Läppchen dar, und ist fast völlig ersetzt von den beschriebenen hyalinen Strukturen, zwischen welchen fibröses Gewebe liegt, das nur wenige atrophierte Acini enthält, welche zusammengesetzt sind aus niedrigen cubischen Zellen um ein bestimmtes Lumen herum. Langerhans' Inseln von normaler Struktur werden nicht gefunden. Die Blutgefäße außerhalb der hyalinen Flächen zeigen keine Veränderung.

Mikroskopische Untersuchung von anderen Organen.

Die Leber hat ein normales Aussehen; es gibt keine Vergrößerung des interstitiellen Gewebes und die Blutgefäße sind normal. In einem Nierenschnitt ist an einem Punkt eine Anzahl von lymphoiden Zellen vorhanden. Sonst bemerkt man keine Veränderung. Die sehr bemerkenswerte Läsion, welche gerade beschrieben wurde, hat offenbar die Gefäßversorgung eines sehr großen Teiles des Drüsenparenchyms verhindert. Neugebildetes hyalines Material ist zwischen den Capillaren und den Parenchymzellen abgelagert (Plate XXVIII. Fig. 4). Dieses Material hat ein homogenes hyalines Aussehen und läßt sich tief mit sauren Farbstoffen färben. Das Gewebe, welches studiert wurde, härtete man in 95%igem Alkohol und das Fehlen der Reaktionen auf Amyloid ist nicht entscheidend. Daß diese Läsion nicht diese Art der Degeneration ist, zeigt sich im Fehlen einer ähnlichen Veränderung in anderen Organen, welche weit häufiger als das Pancreas der Sitz einer amyloiden Degeneration sind. Ich habe in der Literatur keinen Bericht über eine ähnliche Läsion der Drüse

gefunden. In der Cauda des Pancreas sind die Flächen einer hyalinen Umgestaltung größer und zahlreicher als sonstwo, indem sie wenigstens zwei Drittel der Durchschnittsfläche umfassen. Obgleich der Rest des Parenchyms noch gut erhalten ist, sind die Langerhans' Inseln nicht mehr zu finden. Diese Tatsache ist besonders bemerkenswert, wenn wir uns erinnern, daß die interacinär gelegenen Inselchen normaler Weise meist reichlich in diesem Abschnitt des Organs vorhanden sind. Es ist daher klar, daß die Läsion diese Strukturen umfaßt, aber daß sie nicht beschränkt ist auf sie, das zeigt sich in der Ausdehnung und in dem Ueberschuß der erkrankten Flächen. Oft stimmen sie in der Größe und in der Form mit den Inseln überein, aber sie können mehrmals ebenso groß sein. Das Auftreten von epithelialen Zellen, welche um ein Lumen angeordnet sind, hauptsächlich an der Peripherie des veränderten Gewebes, zeigt, daß die Acini ebenso wie die interacinären Inselchen krankhaft befallen sind. Im Kopf und im Körper der Drüse sind die Flächen von hyaliner Umgestaltung weniger zahlreich vorhanden und kleiner und stimmen gewöhnlich an Größe mit den Langerhans' Inseln überein. Unglücklicherweise verhindert Selbstverdauung dieser Teile des Organs die Wiedererkennung von sehr frühen Stadien der Läsion und ihre Beziehung zu den verschiedenen histologischen Elementen.

Von gegenwärtiger Wichtigkeit ist die Tatsache, daß die Langerhans' Inseln verstreut sind oder mindestens isoliert sind von ihrer Gefäßversorgung, während ein beträchtlicher Teil des sezernierenden Parenchyms nicht auffallend verändert ist. Das Auftreten des Diabetes mellitus unter diesen Bedingungen ist von Interesse und wird jetzt erörtert werden.

Ich habe mikroskopisch die Pancreas von elf Diabetesfällen untersucht und in vier Beispielen fand man eine solch auffallende Veränderung, daß man die Verwandtschaft der allgemeinen Erkrankung zu der Läsion des Organs nicht bezweifeln konnte. Die begrenzte Anzahl von Fällen macht weitgehende Schlußfolgerungen unmöglich, jedoch erscheinen mehrere Tatsachen von bedeutendem Interesse.

Wo (Fall XVII) man die Pancreas als Sitz einer fortgeschrittenen hyalinen Degeneration fand, waren die Langerhans' Inseln allgemein in dem Prozeß mit einbezogen, sodaß Strukturen, die als interacinäre Inselchen erkennbar sind, nicht zu entdecken waren. Es ist wahrscheinlich, daß die Läsion ihren Ursprung in diesen Körpern hat, obgleich sie mit ihrem Vorrücken die Grenzen überschritten hat. Auf der anderen Seite war ein beträchtlicher Teil von dem secernierenden Gewebe, obgleich hier der Sitz von fettiger Degeneration ist, noch gut erhalten und es gab keine hyaline Ablagerung um seine

Blutgefäße herum. Wo das histologische Bild von der Selbstverdauung, welche ja selbst ein Beweis von funktioneller Tätigkeit ist, nicht berührt wurde, hatten die Drüsenzellen ein relativ normales Aussehen. Ein tödlich endender Diabetes folgte auf eine Läsion, welche in großen Teilen die Langerhans' Inseln vernichtet hatte, wenngleich auch ein beträchtlicher Teil von dem dazwischen liegenden Parenchym verhältnismäßig intakt war.

Von der Beziehung der chronisch interstitiellen Pancreatitis zu den Langerhans' Inseln und zu Diabetes mellitus. J. Exper. M. (1900—1901), v. 419.

Frederick Grant Banting.[11])

Im Laufe unserer Experimente haben wir über 75 Extraktdosen aus degeneriertem Pancreasgewebe zehn verschiedenen zuckerkranken Tieren verabreicht. Da der Extrakt immer eine Reduktion des prozentualen Blutzuckers und des in den Urin ausgeschiedenen Zuckers hervorgerufen hat, fühlen wir uns berechtigt, wenn wir feststellen, daß dieser Extrakt die innere Sekretion des Pancreas enthält. Einige von unseren neueren Experimenten, welche noch nicht völlig beendet sind, geben einige interessante Tatsachen hinsichtlich der chemischen Natur des aktiven Prinzips der inneren Sekretion. Diese Ergebnisse zusammen mit einem Studium des Atmungswechsels in diabetischen Tieren vor und nach der Extraktverabreichung, werden in einer folgenden Mitteilung berichtet. Wir haben immer eine deutliche Besserung in dem klinischen Zustande der diabetischen Hunde nach der Verabreichung des Extraktes aus degeneriertem Pancreasgewebe beobachtet, aber es ist sehr klar, daß das Ergebnis unserer experimentellen Arbeit, wie sie auf diesem Papier angegeben ist, augenblicklich die therapeutische Verabreichung von degeneriertem Drüsenextrakt für die Fälle von Diabetes mellitus in der Klinik nicht rechtfertigt.

Folgerungen:

Das Ergebnis der experimentellen Arbeit, wie sie in diesem Artikel mitgeteilt ist, kann zusammengefaßt werden wie folgt:

Intravenöse Injektionen von Extrakt aus Hundepancreas, die man von sieben bis zehn Wochen nach Abbinden der Gänge entfernt hat, üben unveränderlich einen reduzierenden Einfluß auf den prozentualen Gehalt des Zuckers im Blut und auf den Betrag des in den Urin abgeschiedenen Zuckers aus.

Rektale Injektionen sind wirkungslos. Die Ausdehnung und die Dauer der Reduktion ändert sich direkt mit dem Betrag der injizierten Extraktmengsn.

Pancreassaft zerstört das aktive Prinzip des Extrakts.

Daß die reduzierende Tätigkeit nicht ein Verdünnungsphänomen ist, ist durch folgende Tatsachen angezeigt. 1. Hämoglobin-Schätzungen vor und nach der Verabreichung von Extrakt sind identisch; 2. Injektionen von großen Quantitäten Salzlösungen sind auf den Blutzucker wirkungslos.

Extrakt 0,1 %ig angesäuert bewirkt eine Verminderung des Blutzuckers.

Das Vorhandensein von Extrakt befähigt ein zuckerkrankes Tier einen höheren Prozentsatz von injiziertem Zucker zurückzuhalten, als es sonst tun würde.

Ein in neutraler Salzlösung bereiteter Extrakt und kalt gelagert behält seine Kraft mindestens sieben Tage lang.

Gekochter Extrakt hat keine Wirkung auf die Verminderung von Blutzucker.

S. The Internal Secretion of the Pancreas by F. G. Banting, M. B., and C. H. Best, B. A J. Lab and Clin. M. (1922), VII, 265.

Am Schlusse möchte ich Herrn Professor Dr. M. Müller meinen herzlichsten Dank aussprechen für die Ueberlassung des Themas und die mir bei der Abfassung der Arbeit entgegenkommend gewährte Unterstützung.

Literatur

Classic Descriptions of Disease, by Ralph H. Major, Professor of Medicine University of Kansas School of Medicine Springfeld, Illinois, Baltimore, Maryland. Charles C Thomas 1932.

1) Papyrus Ebers von H. Joachim, Berlin 1890.

2) Aretaeus C. M. G. II, L. B.
Aretaeus des Kappadokiers, von den Ursachen und Kennzeichen rascher und langwieriger Krankheiten, übersetzt von F. O. Dewez, Wien 1790.

3) Galeni opera edidit Kühn.

4) Paracelsus, L 1821.
Dritter Teil der Bücher und Schriften des Edlen Hochgelehrten und Bewehrten Philosophi und Medici Philippi Theophrasti Bombast von Hohenheim Paracelsi genannt, Frankfort; 1603, edidit Huser.

5) Thomas Willis' Pharmaceutice rationalis or an Exercitation of the Operations of Medicines in Humane Bodies, Published in London in 1679.

6) XXVII. Experimente und Beobachtungen über den Urin bei Diabetes, von Matthew Dobson, M. D. of Liverpool, mitgeteilt von Dr. Fothergill. Medical Observations and Inquiries by a Society of Physicians in London 1776, Volume V.

7) From a Collection of the Published Writings of the late Thomas Addison, M. D., Physician to Guy's Hospital. Edited, with introductory prefases to several of the papers, by Dr. Wilks and Dr. Daldy (London: The New Sydenham Society 1868).

8) Über eine eigentümliche Todesart bei Diabetischen, über Acetonämie, Glycerin-Behandlung des Diabetes und Einspritzungen von Diastase ins Blut bei dieser Krankheit von Prof. Dr. Kußmaul, in Freiburg i. Br.
Deutsches Archiv für klin. Med. (1874), XIV.

9) Aus dem Laboratorium der med. Klinik zur Straßburg i. E. Diabetes mellitus nach Pancreasexstirpation, von J. von Mering und O. Minkowski, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie (1889—90) XXII, II.

10) Von der Beziehung der chron. Interstitiellen Pancreatitis zu den Langerhans' Inseln und zu Diabetes mellitus. By Eugene M. Opie, M. D. Instructor of Pathology, Johns Hopkins University. (Vom pathologischen Laboratorium der John Hopkins Universität und des Hospitals). J. Exper. M. (1900—1901).

11) The Internal Secretion of the Pancreas by F. G. Banting, M. B., and C. H. Best, B. A. J. Lab. and Clin. Med. (1922), VII.

Lebenslauf

Am 15. Oktober 1913 wurde ich in Neumarkt (Oberbayern) geboren, wo ich auch meine Kinderjahre verbrachte und fünf Klassen Volksschule besuchte. Von 1925—1934 besuchte ich dann das humanistische Gymnasium in Landshut, wo ich mit 15 Jahren dem Wehrverband Jungbayern und im Juli 1933 der SA. beitrat. Nach dem Abitur Ostern 1934 trat ich für ein halbes Jahr als Arbeitsdienstwilliger in den freiwilligen Arbeitsdienst ein. November 1934 begann ich dann auf der Münchener Universität mein medizinisches Studium. Im November 1935 legte ich nach 2 Semestern mein Vorphysikum ab und nach weiteren 3 Semestern im März 1937 mein Physikum; im Wintersemester 1937/38 machte ich eine Oesterreich-Arbeitsgemeinschaft mit, um im folgenden Semester in Wien an der Wiedervereinigung Oesterreichs mit dem Reich als Parteimitglied aktiv mitzuarbeiten. Im November 1938 belegte ich wieder in München, wo ich nach dem 10. Semester im Herbst 1939 mein Staatsexamen ablegen wollte. Am 26. August 1939 wurde ich jedoch sofort zu Kriegsbeginn zur Truppe eingezogen, wo ich als Maschinengewehrtruppführer — im Sommer 1938 war ich schon für drei Monate zu einer militärischen Uebung eingezogen — den ganzen Polenfeldzug mitmachte. Anfangs November wurde dann meine Kompagnie aus Polen herausgezogen und nach Westen geworfen. Anfangs November 1939 bekam ich auch die Notbestallung als Arzt, worauf ich anfangs Dezember von der Truppe weg und ins Sanitätswesen übertreten mußte. Am 12. Dezember 1939 wurde ich zum Unterarzt befördert und erfülle nun meine Pflicht in ärztlicher Truppenbetreuung. Auf Grund eines Wehrmachtserlasses vom März 1940, daß Studenten zur Ablegung von Prüfungen beurlaubt werden können, beantragte ich am 12. März zur Ablegung der medizinischen Staatsprüfung einen vierwöchigen Examensurlaub, der genehmigt wurde. Nach Ablegung meines Staatsexamens kehrte ich am 15. April 1940 zur Truppe zurück.

Joseph Czermak